Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité Berlin.
(Direktor: Prof. Dr. G. von Bergmann).

Über den Eiweißstoffwechsel bei experimenteller und klinischer Nebenniereninsuffizienz

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Klaus Wosien

Passenheim, Ostpr.

Tag der Promotion: 29. April 1939

1939

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch,
Würzburg-Aumühle

M 13

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. R. Siebeck.

Referent: Dozent Dr. S. Thaddea.

Korreferent: Prof. Dr. G. von Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEM VATER GEWIDMET!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548011_0058

Über den Eiweißstoffwechsel bei experimenteller und klinischer Nebenniereninsuffizienz.

A. Einleitung.

Die Nebennierenrinde als innersekretorisches Organ hat erwiesenermaßen einen wesentlichen Einfluß auf den Ablauf des Stoffwechselgeschehens (1, 39 u. 39a)*. So konnten frühere eingehende tierexperimentelle und klinische Untersuchungen von Thaddea (40) den zwingenden Beweis erbringen, daß nicht nur das Nebennierenmark, sondern vor allem auch die Nebennierenrinde einen wichtigen regulierenden Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel ausübt.

Ferner berichteten in Ergänzung dieser Untersuchungen S. Thaddea und W. Faßhauer (43) über den Einfluß des Nebennierenrindenhormons auf den Cholesterinstoffwechsel nebennierenloser Hunde und Katzen und addisonkranker Menschen. Auf Grund der damals getätigten Ergebnisse konnte der Nebennierenrinde eine gewebscholesterinfixierende Wirkung zuerkannt und als Ursache des gestörten (krankhaft erhöhten) Cholesterinspiegels bei nebennierenlosen Tieren und Addisonkranken eine Cholesterinausschwemmung aus lebenswichtigen Organen angenommen werden. Diese Hormontherapie scheint indirekt über die Regelung des Gesamtstoffwechsel auf den Cholesterin-Serumspiegel regulierend zu wirken.

Auf Grund der bisherigen experimentellen und klinischen Ergebnisse, welche die lebenswichtige Bedeutung der Nebennierenrinde für die Regulation des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels (Cholesterinhaushalts) aufgedeckt haben, liegt die Vermutung nahe, daß die Nebennierenrinde auch für die Regulierung des Eiweißstoffwechsels im tierischen und menschlichen Organismus einen erkennbaren Einfluß ausübt.

Die Frage, ob der Eiweißstoffwechsel inkretorisch beeinflußt wird, ist erst wenig bearbeitet. Untersuchungen über den Einfluß

*) siehe Schrifttum-Verzeichnis auf Seite 16.

der Nebennierenentfernung auf den Eiweißstoffwechsel liegen jedoch bereits in genügender Anzahl vor. Im allgemeinen teilen die Autoren, die sich mit den Veränderungen der Blutbeschaffenheit nach Nebennieren-Exstirpation befassen, immer wiederkehrend mit, daß die Rest-N-Werte hierbei unter gewöhnlichen Ernährungsbedingungen erheblich ansteigen. (3, 12, 21, 23, 28, 29, 34, 37, 46, 47, 48, 49). Wird jedoch bei nebennierenlosen Tieren eine streng eiweißarme Ernährung durchgeführt, so kommt es zu keinem Rest-N-Anstieg im Blute, wohingegen bei Katzen, die nach Nebennierenentfernung nicht streng eiweißarm ernährt wurden, der Rest-N im Blut deutlich erhöhte Werte zeigt (36). Ganz entsprechend diesem Ergebnis finden wir demnach eine eindeutige Rest-N-Steigerung im Blute (3, 14, 23, 29, 34, 37, 38, 46, 48). Im Gegensatz hierzu sind die Angaben über den Kreatiningehalt im Blute nach operativer Nebenierenentfernung keineswegs übereinstimmend, sei es, daß dieser unbeeinflußt bleibt (46), sei es, daß er nur unbedeutend vermehrt (14) oder aber deutlich gesteigert ist (29). Zwei Autoren (35) fanden nach Nebennierenexstirpation bei Ratten eine ausgesprochene Kreatinurie bei gleichzeitiger Oligurie, vermehrte Harn-N- und Harnstoffausscheidung und verminderte Konzentrationsfähigkeit der Niere für Stickstoff. Es kommt demnach also offenbar zu einem gesteigerten Eiweißabbau im nebennierenlosen Organismus und zu einer wahrscheinlich durch den Hormonausfall bedingten Nierenfunktionsstörung. Die Harnsäurewerte im Blut zeigen entsprechend der unveränderten Harnsäureausscheidung keine oder nur ganz geringfügige Vermehrung (14, 34, 44, 45, 46), der Gesamt-N ist gesteigert (29), der Aminosäure-N ist nicht erhöht (34). Amerikanische Autoren (12) vertreten auf Grund ihrer und der auch von anderer Seite (3, 48) angestellten Beobachtungen über die Parallelität zwischen Höhe der Reststickstoffsteigerung bei nebennierenlosen Tieren und der Schwere der Ausfallserscheinungen die Meinung, daß bereits ein Anstieg des Rest-N über 50 mg % auf den Beginn einer Nebenniereninsuffizienz hinweist.

Es kann also kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß die Nebennierenrinde auf den Rest-N-Spiegel des Blutes Einfluß hat, wenngleich die Frage nach dem näheren Zusammenhang dieser Beziehungen bisher noch ungeklärt ist.

In vorliegender Arbeit berichten wir über die **Wirkung der Nebennierenrinde auf den Eiweißstoffwechsel nebennierenloser Katzen und addisonkranker Menschen.** Hierbei soll der Reststickstoff,

d. h. der Nichteiweiß-Stickstoff des Blutes bei Tier und Mensch sowie der tierischen Organgewebe (Leber und Muskel von Katzen), welcher nach Ausfällen des Eiweißes in dem Filtrat zurückbleibt, untersucht, sowie auch die Konzentrationsfähigkeit der Niere für Stickstoff nach beiderseitiger Nebennierenentfernung mit und ohne Rindenhormonzufuhr geprüft werden. Schließlich sollen noch Beobachtungen über Cysteinbehandlung bei klinischer Nebennierenin-suffizienz mitgeteilt werden. Es sei vorausgeschickt, daß letztere Versuche mit salzsaurem Cystein unternommen wurden auf Grund von therapeutischen Erfolgen, die H. Lotze und S. Thaddea (20) durch parenterale Injektionen von Cystein an diphtherietoxinvergifteten Meerschweinchen erzielt haben, wobei die Nebennieren der unbehandelten Tiere regelmäßig Strukturveränderungen im Nbennierenrindengewebe aufwiesen (schwere Blutungen mit weitgehender Nekrose der Zellen), wohingegen die mit der gleichen tödlichen Dosis Diphtherietoxin vergifteten, jedoch gleichzeitig mit Cystein behandelten Tiere größtenteils am Leben erhalten werden konnten und bei der Sektion kaum nennenswerte morphologische Veränderungen an den Nebennieren zeigten.

In diesem Zusammenhang erscheint es wichtig, zu erwähnen, daß die Nebennieren bzw. deren Rinde die an reduzierenden Substanzen (Ascorbinsäure, Detoxin bzw. Gluathion, Cystein) reichsten Organe des menschlichen und tierischen Körpers sind (1, 20). Über die Natur des Cysteins muß hier noch gesagt werden, daß es ein Abkömmling des Alanins ist, das im Zellprotoplasma nur in der dehydrierten Form als Cystin vorkommt. Das Cystin stellt eine schwefelhaltige Aminosäureverbindung dar mit einem aliphatischen Kern und ist ein notwendiger Bestandteil sämtlicher Eiweißkörper des Organismus (30). Ein Charakteristicum des Cysteins ist neben dem unmittelbaren Entgiftungsvermögen, z. B. gegenüber Blausäure und Goldverbindungen, die Fähigkeit, im Körper durch „Entgiftungspaarung" entgiftend zu wirken.

Nach Mittasch (25) unterscheidet man 2 Hauptgruppen von Redoxsystemen, die negativen und die positiven. Zu den negativen gehören sicher das Vitamin C, das Cystein, das Glutathion, die Zucker, wahrscheinlich auch der Leberwirkstoff und die reduzierten Stufen der im Organismus vorkommenden Schwermetallionen.

Zu den positiven zählt das Hämoglobin-Oxyhämoglobin-System; den Übergang zwischen diesen beiden Gruppen bildet offenbar der Vitamin-B-Komplex. Die Oxydations-Reduktions-Vorgänge sind im Körper umso inniger miteinander verknüpft, als kein Oxydationsmittel frei von seiner reduzierten und kein Reduktionsmittel frei von seiner oxydierten Stufe ist. Ein wesentliches Kennzeichen der Mehrzahl der bekannten Redoxsysteme ist es,

daß sie reversibel sind. Es spricht manches dafür, daß nicht nur Fermente, sondern auch Vitamine und Hormone und überhaupt reduzierende Substanzen (wozu auch das Cystein gehört) als „Biokatalysatoren" anzusehen sind. Der Katalysebegriff wird bekanntlich so definiert, daß ein Katalysator durch seine Gegenwart chemische Reaktionen im Organismus einleitet bezw. sie vermittelt. Dabei kann das, was biologisch als ungeheure Leistung imponiert, beispielsweise die Wirkung des Atmungsfermentes, chemisch energetisch unbedeutend sein, da ein Katalysator ja nur spontan verlaufende Reaktionen vermittelt, ohne selber mit einer energetischen Arbeitsleistung daran beteiligt zu sein.

B. Methodik.

Für unsere experimentellen Untersuchungen dienten als Versuchstiere ausschließlich Katzen, weil diese Tiere sehr selten akzessorisches N.N.R.-Gewebe aufweisen (4) im Gegensatz zu Ratten, die eine doppelseitige N.N.-Exstirpation auf Grund akzessorischen Rindengewebes zu 50% dauernd überleben, selbst wenn außerdem die Hoden exstirpiert werden, in denen zum Rindensystem gehörende Teile vorzukommen pflegen. (2). Die Ernährung wurde bei allen Versuchstieren unter möglichst gleichmäßigen Bedingungen durchgeführt. Vor der Aethernarkose wurden Blutentnahmen aus der Jugularvene zur Rest-N-Bestimmung des Blutes entnommen. Nach Eintritt der Narkose wurden bei den Tieren einzeitig von einem medianen Bauchschnitt aus beide Nebennieren entfernt, vorher wurde ein kleines Leberstückchen sowie der Muskulus tibialis anterior der einen Seite exzidiert. Zu Kontrolluntersuchungen wurden gesunde Katzen in Aethernarkose laparotomiert und bei diesen ebenfalls ein kleines Leberstückchen und der M. tibialis der einen Seite exzidiert und die Bauchwunde wieder geschlossen.

Kurz vor dem Tode der nebennierenlosen Katzen (in der Regel 3 Tage nach der Operation) wurde allen Versuchstieren mit und ohne Rindenhormonzufuhr sowie den Kontrolltieren noch einmal Blut zur Rest-N-Bestimmung entnommen. Daraufhin wurden alle Katzen getötet, entblutet und der Rest-N-Gehalt der Leber und des M. tibialis anterior der anderen Seie untersucht. Zur Prüfung der Nebennierenrindenextrakte auf den Eiweißstoffwechsel wurde einer Reihe von epinephrektomierten Tieren täglich pro kg Körpergewicht 15 ccm Pancortex (ein eiweiß- und adrenalinfreier Nebennierenrindenauszug der Firma Dr. G. Henning-Berlin) intramuskulär verabfolgt. 1 ccm dieses Rindenextraktes entspricht 50 g Rindengewebe.

Die Rest-N-Bestimmung im Serum erfolgte nach der Mikrokjeldahl-Methode. Die Organextrakte aus Muskel und Leber wurden mit Trichloressigsäure enteiweißt. Die völlige Eiweißfreiheit wurde mit der Sulfosalicylreaktion nachgewiesen. In der eiweißfreien Lösung wurde der Nichteiweiß-N nach Kjeldahl bestimmt. Der Rest-N. in den Organen wurde feucht berechnet nach den Angaben von Elias und Kaunitz (7). Bezüglich der methodischen Einzelheiten sei auf diese Originalarbeit verwiesen.

Der Harn wurde den Tieren täglich abgedrückt. Der darin enthaltene Stickstoff wurde nach der Mikrokjeldahl-Methode in 0.1 ccm Urin bestimmt. Die Symptome des Nebennierenrindenausfalls äußerten sich bei unseren Versuchstieren sichtlich in Teilnahmslosigkeit, Appetitmangel, Gewichtsverlust, allgemeiner Müdigkeit und Muskelschwäche, während bei den Kontrolltieren nach Laparotomie diese Erscheinungen nicht zu verzeichnen waren.

C. Tierexperimentelle Ergebnisse.

Es lag uns zunächst daran, zu beobachten, wie sich die Rest-N-Werte im Serum bei Katzen vor und nach Nebennierenexstirpation

a) ohne Nebennieren-Rindenhormonbehandlung
b) mit Nebennieren-Rindenhormonbehandlung
c) bei normalen Kontrolltieren vor- und 3 Tage nach Scheinoperation

verhielten. Diese Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengsetllt.

Tabelle 1.

Reststickstoffwerte (in mg %) im Blutserum bei Katzen vor und 3 Tage nach Nebennierenentfernung mit und ohne Rindenhormonbehandlung.

a	Serum-Rest-N-Werte ohne Rindenhormon in mg %		b	Serum-Rest-N-Werte mit Rindenhormon in mg %		c	Serum-Rest-N-Werte normaler Kontrolltiere in mg %	
Tier Nr.	vor der Opera.	3 Tage nach Op.	Tier Nr.	vor Op.	3 Tage nach Op.	Tier Nr.	vor Op.	3 Tage nach Op.
1	22,4	92,4	6	33,6	39,2	11	16,8	22,4
2	33,6	103,6	7	28,0	36,4	12	25,2	33,6
3	28,0	112,0	8	22,4	33,0			
4	16,8	100,8	9	25,2	30,8			
5	25,2	109,2	10	30,8	28,0			
Mittelwrt. in mg %	25	104	Mittelwrt. in mg %	28	34	Mittelwrt. in mg %	21	28

Wie aus Tabelle 1 (Spalte a) hervorgeht, finden sich mit Regelmäßigkeit bei Katzen nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation ohne Rindenhormonbehandlung bedeutend (etwa 4fach) erhöhte Serum-Rest-N-Werte als vor der Operation. Der Rest-N-Anstieg im Blutserum muß wohl ausschließlich auf den Ausfall der Nebennierenrindenfunktion zurückgeführt werden. Dafür spricht die Tatsache, daß diejenigen Tiere (siehe Tabelle 1, Spalte b), die von Anfang an mit einer ausreichenden Menge von Rindenhormon (täglich 15 ccm i. m. pro kg Tier) behandelt wurden, nur eine geringe Erhöhung der Rest-N-Werte von wenigen mg % zu verzeichnen hatten. Dieser verhältnismäßig geringe Rest-N-Anstieg kann nur als eine Reaktion auf die Operation an sich gewertet werden, da bei den nur scheinoperierten Kontrolltieren (siehe Spalte c) nach 3 Tagen die gleiche geringe RestN-Erhöhung zu verzeichnen war. Interessant ist, daß die Höhe der Rest-N-Steigerung im Serum dem Grade der klinischen Ausfallserscheinungen parallel geht. So zeigten Tiere, die die Nebennierenexstirpation beispielsweise 3 Tage überlebten, höhere Rest-N-Werte als z. B. Tiere, die die operative Nebennieren-Entfernung nur ein oder zwei Tage überlebten.

Es kann daher in Übereinstimmung mit den oben erwähnten Beobachtungen anderer Untersucher geschlossen werden, daß nach doppelseitiger Nebennierenentfernung der Rest-N im Blute gegenüber den Werten vor der Operation stets erhöht ist und außerdem die Höhe der Rest-N-Steigerung mit dem Grade der Ausfallserscheinungen parallel geht. Die Veränderungen des Rest-N-Spiegels im Blutserum sind demnach spezifisch für die totale Nebennierenentfernung und sind durch eine einfache Laparotomie ohne Nebennierenentfernung nicht reproduzierbar.

Es erschien lohnend, auch den Reststickstoff in verschiedenen Geweben einer genauen Untersuchung zu unterziehen, um vielleicht dadurch eine nähere Auskunft über die Art dieser Stoffwechselstörung zu erhalten, zumal nach Ansicht von Lichtwitz (18) das Verhältnis zwischen Blut- und Organgewebe-Rest-N noch strittig und ungeklärt ist; so ist bekannt, daß die Schwankungen des Rest-N-Spiegels im Blut mit den Schwankungen des Rest-N in den Geweben nicht parallel gehen.

Es wurde daher das Verhalten des Leber- und Muskel-Rest-N-Gehaltes von Katzen nach beiderseitiger Nebennierenentfernung und nach Zufuhr von Rindenhormon untersucht, und zwar

a) ohne Rindenhormonzufuhr

b) mit entsprechender Rindenhormonbehandlung
c) bei normalen Kontrolltieren vor und 3 Tage nach Laparotomie ohne Entfernung der Nebennieren.

Zu diesen Untersuchungen dienten 12 Katzen (10 Versuchstiere, 2 Kontrolltiere). Bei allen Tieren wurde in Aethernarkose die Laparotomie vorgenommen und erst nach Exzision eines kleinen Leberstückchens und des M.tibialis anterior der einen Seite wurden beide Nebennieren einzeitig entfernt. In den herausgenommenen Leber- und Muskelstückchen wurde der Rest-N-Gehalt bestimmt.

In Tabelle 2 sind die Befunde über den Einfluß der Nebennierenexstirpation mit und ohne Rindenextraktzufuhr auf den Rest-N-Gehalt der Leber und quergestreiften Muskulatur zusammengestellt. Die Analysenzahlen in den Spalten a—c bedeuten mg % der feucht berechneten Organsubstanz bei Trichloressigsäure-Fällung.

Tabelle 2.

Rest-N-Gehalt der Leber und quergestreiften Muskulatur in mg % bei Katzen vor und 3 Tage nach Nebennierenexstirpation mit und ohne Rindenhormonzufuhr.

Tb. 2	Tier Nr.	Rest-N in Leber		Rest-N im Muskel	
		vor der Operation	3 Tage nach der Operation	vor der Operation	3 Tage nach der Operation
Reihe a.) Nebennieren-lose Katzen ohne Rinden-hormonbehdl.	1	140,0	173,5	22,4	50,4
	2	109,2	188,8	25,2	75,6
	3	128,0	182,0	28,0	81,2
	4	131,6	196,0	30,8	67,2
	5	134,4	201,6	33,6	89,6
Mittelw. in mg %		129	**188**	28	**73**
Reihe b.) Nebennieren-lose Katzen mit Rinden-hormonbehdl.	6	128,8	158,0	36,4	44,8
	7	117,6	140,0	28,0	28,6
	8	123,2	109,2	30,8	30,8
	9	134,3	120,4	25,2	36,4
	10	140,0	128,8	33,6	42,0
Mittelw. in mg %		129	**131**	31	**36**
Reihe c).			3 Tage nach Scheinoperat.		3 Tage nach Scheinoperat.
Normale Kontrolltiere	11	137,2	145,6	30,8	36,4
	12	117,6	131,6	22,4	28,0
Mittelw. in mg %		127	**139**	27	**32**

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, führten die Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen: Die beiderseitige Nebennierenentfernung

erhöht eindeutig die Rest-N-Werte sowohl in der Leber als auch in der Muskulatur. Und zwar betrugen diese in der Leber 3 Tage nach totaler Nebennierenexstirpation ohne Hormonbehandlung im Durchschnitt 188 mg % gegenüber 129 mg % vor der Operation. Die Werte schwankten bei der Versuchsreihe a zwischen 173 mg % und 201 mg % nach der Operation. Vor der Operation bewegten sie sich zwischen 128 mg % und 140 mg %. Bemerkenswert ist, daß der Rest-N-Gehalt der Leber bei den mit Rindenextrakt behandelten nebennierenlosen Tieren (siehe Tabelle 2 Reihe b) niedriger war (im Mittel 131 mg %) als nach Epinephrektomie ohne Rindenhormonzufuhr.

Ensprechend unseren Beobachtungen über den stets beträchtlich erhöhten Rest-N-Gehalt der Leber 3 Tage nach Nebennierenexstirpation fanden wir auch in der quergestreiften Muskulatur nebennierenloser Tiere ohne Rindenexraktbehandlung (Tabelle 2, Reihe a) höhere Rest-N-Werte als bei den normalen Kontrolltieren (Reihe c). Der Rest-N-Gehalt im Muskel nach Nebennierenentfernung (im Mittel 73 mg %) war gegenüber den Werten vor der Operation (im Mittel 28 mg %) eindeutig gesteigert. Nach Rindenhormonzufuhr zeigte der feucht berechnete Rest-N-Gehalt im Vergleich zu den scheinoperierten Normaltieren (Reihe c: Mittelwert 32 mg % gegenüber 27 mg % vor der Operation) fast dieselben Werte (siehe Reihe b: 36 mg % gegenüber 31 mg % vor der Operation).

In diesem Zusammenhange erscheint es erwähnenswert, daß unsere Befunde mit den bereits erwähnten Untersuchungen von Will (47) übereinstimmen, der nach Nebennierenexstirpation ebenfalls eine Steigerung des Rest-N-Gehaltes der Organgewebe nachweisen konnte. Der gleiche Autor konnte weiterhin zeigen, daß der Rest-N-Anstieg nach Harnstoffbelastung im Gewebe nebennierenloser Tiere wesentlich größer war als bei Kontrolltieren.

Es lag nahe, in einer letzten Versuchsreihe die Rest-N-Steigerung im Blut mit der Gesamt-N-Ausscheidung durch den Harn nach Nebennierenausschaltung zu vergleichen.

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, zeigt die Stickstoffausscheidung durch den Harn in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (17) im Anschluß an die Nebennierenentfernung erniedrigte Werte. Durch Zufuhr von Rindenextrakt läßt sich diese Störung wieder beheben (Tabelle3). Vor allem ist bemerkenswert, daß bei unbehandelten nebennierenlosen Tieren nach Absinken der N-

Tabelle 3.

Einfluß der Nebennierenausschaltung bezw. der Nebennierenrindenhormonzufuhr auf den Ablauf der Serum-Rest-N-Kurve sowie auf die Stickstoffausscheidung im Harn bei der Katze.

Datum	Serum-Rest-N in mg %	N-Ausscheidg. im Urin in g	Bemerkungen
4. 12.	36,4	3,7	vor Nebennierenexstirpat.
5. 12.	36,4	4,0	vor Nebennierenexstirpat.
6. 12.	—	3,0	Tage nach Nebennierenexstirpation *ohne* Hormonzufuhr
7. 12.	—	3,5	
8. 12.	100,8	2.2	
9. 12.	—	4,2	Tage nach Nebennierenexstirpation *mit* Hormonzufuhr
10. 12.	50,4	5,2	

Ausfuhr im Urin bei entsprechender Rindenhormonzufuhr die Rest-N-Ausscheidung durch den Harn wieder ansteigt und zwar in dem gleichen Maße, wie der Rest-N im Serum absinkt. Diese Tatsache muß durch vermehrte Ausschwemmung der während der Nebenniereninsuffizienz in den Geweben reichlich abgelagerten Stickstoffsubstanzen erklärt werden. Hierzu paßt gut die Beobachtung anderer Autoren (23), daß bei i. v. Harnstoffbelastung normale Katzen innerhalb von $2^1/_2$ Stunden etwa 72% der Gesamtmenge durch den Urin wieder ausscheiden, während bei Katzen nach Nebennierenexstirpation unter sonst gleichen Untersuchungsbedingungen die Ausscheidung im Urin in der gleichen Zeitspanne nur 29% beträgt.

D. Besprechung der tierexperimentellen Ergebnisse.

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen haben eindeutig und klar gezeigt, daß die operative Nebennierenausschaltung stets eine Erhöhung des Gehaltes der Rest-N-Substanzen im lebenden Organismus, im Blut sowie in den Geweben zur Folge hat. Die Stickstoffausscheidung im Urin ist vermindert.

Ausgehend von dem Standpunkt, daß diese Störung im Eiweißstoffwechsel der nebennierenlosen Katzen im wesentlichen innersekretorisch bedingt sei und sich durch entsprechende Zufuhr des fehlenden Nebennierenindenhormons wieder rückgängig machen ließe, konnten wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren (49) in der Tat das bemerkenswerte Ergebnis erzielen, daß nach beiderseitiger Nebennierenentfernung der gesteigerte Rest-N-Gehalt im

Blute, in der Leber und in der quergestreiften Muskulatur sowie die herabgesetzte Stickstoffausscheidung im Urin durch i. m. Rindenhormonzufuhr wieder auf fast normale Werte gebracht wurde. Es müssen also die genannten Störungen im Eiweißhaushalt nach Nebennierenausfall im wesentlichen inkretorisch durch den Ausfall des Rindenhormons bedingt sein.

wurden unsere oben beschriebenen Versuchsergebnisse über die

Die Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang dieser Beziehungen untereinander erscheint noch ungeklärt. Man hat Störungen in der Nierenfunktion, bzw. innere Stoffwechselvorgänge für die Rest-N-Steigerung im Blute und in den Geweben nebennierenloser Tiere angeschuldigt. Um uns hierüber, insbesondere über die Nierenfunktion, ein richtiges Urteil bilden zu können, wurden unsere oben beschriebenen Versuche über die Stickstoffausscheidung nebennierenloser Katzen vorgenommen. Unsere Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz haben gezeigt, daß die Wasserausscheidung gestört und die Stickstoffausfuhr im Urin vermindert ist. Diese Störungen gehen nach entsprechender Rindenhormondarreichung (Pancortex) zurück. Von einigen Autoren (3, 14, 23) wurden an den Nieren nebennierenloser Tiere histologische Veränderungen beschrieben, die dem Bilde einer „fettigen Degeneration" sehr ähnelten. Es erscheint aber wenig einleuchtend, daß die relativ funktionsgestörte Niere allein die Ursache zu dem Rest-N-Anstieg im Blut und in den Geweben ist, da beispielsweise auch bei Lipoidnephrosen der Rest-N-Gehalt des Blutes selten die Norm übersteigt. (M u n k, 27). Diese Rest-N-Vermehrung kann daher für den letalen Ausgang nicht verantwortlich gemacht werden, da im urämischen Coma die Rest-N-Steigerung bedeutend größer ist. Vielmehr scheinen eher Störungen der inneren Stoffwechselvorgänge für die Rest-N-Steigerung ursächlich in Frage zu kommen. L. B l u m und Mitarbeitern (5) verdanken wir seit kurzem grundlegende und neue Erkenntnisse über diesen Fragenkreis. Diese Forscher stellten regelmäßig im Anschluß an eine Chlorverarmung einen Rest-N-Anstieg im Blute fest („Salzmangelurämie"). Hieraus folgt, daß der bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz nachgewiesene primäre Verlust an Clorionen sekundär zu einer Erhöhung des Rest-N-Spiegels führt.

In diesem Zusammenhang sind noch Untersuchungen zweier russischer Autoren (32) erwähnenswert, die anscheinend eine Hem-

mung der Harnstoffsynthese bei Nebennierenausfall nachweisen konnten. In Durchströmungsversuchen an der isolierten überlebenden Leber entgifteten die Lebern nebennierenloser Hunde das zugeführte Ammoniak schlechter als Leber von Normaltieren. Bei den gleichen Versuchen an der isolierten Froschleber konnte ebenfalls nach Nebennierenentfernung eine Hemmung in der Harnstoffsynthese beobachtet werden. Setzte man in allen diesen Fällen der Durchströmungsflüssigkeit der isolierten Lebern wieder Rindenextrakt zu, so wurde die bis dahin in ihrer Funktion gehemmte oder sogar überhaupt nicht funktionierende Leber wieder voll funktionstüchtig. Es scheint also aus diesen Untersuchungen der beiden russischen Autoren hervorzugehen, daß bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz Störungen der Leberfunktion eintreten im Sinne einer schlechteren Entgiftung des ihr zugeführten Ammoniaks und damit einhergehender Hemmung der Harnstoffsynthese.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß die Vermehrung des Rest-N im Blute nebennierenloser Tiere in erster Linie durch einen gesteigerten Eiweißabbau bei relativer Funktionsuntüchtigkeit der Nieren verursacht wird. Hierbei dürften Störungen im Ionenhaushalt, insbesondere im Na-Cl-Stoffwechsel, die entscheidende Rolle spielen. Die Einwirkung des Nebennierenrindenhormons auf den Rest-N-Gehalt des Blutes und der Organe bei nebennierenlosen Tieren ist somit eine indirekte und kommt anscheinend auf dem Umwege über die Regulation des Gesamtstoffwechsels zustande.

E. Klinische Ergebnisse.

Nach Besprechung der gesamten experimentellen Ergebnisse erscheint es jetzt angebracht, sich mit den gleichartigen pathologischen Veränderungen am klinisch Addisonkranken zu befassen und die Frage zu stellen, ob und inwieweit man berechtigt ist, die Ergebnisse des experimentellen Versuchsabschnittes auf die Klinik zu übertragen.

Nach Beobachtungen amerikanischer Forscher (9) soll die Stickstoffbilanz bei unbehandelten Addisonkranken negativ sein; bei Behandlung aber mit Nebennierenrindenhormon wird dieselbe wieder positiv. Nach Befunden von japanischen Autoren (10) kann die N-Bilanz sowohl positiv als auch negativ sein. In eigenen Untersuchungen haben wir niemals eine negative N-Bilanz bei unbehandelten Addisonkranken feststellen können.

Tabelle 4.

Einfluß der Nebennierenrindenhormonzufuhr auf die Serum-Rest-N-Kurve und N-Ausscheidung im Urin der Addisonkrise.

Datum	N-Zufuhr in g	N-Ausschdg. im Urin in g	Serum-Rest-N in mg %	Bemerkungen
18. 2.	8,0	7,4	17,5	
8. 3.	4,5	1,7	47,5	Durch Infekt (vom 1. 3.) hervorgeruf. Addisonkrise *ohne* Hormonbehandlung
9. 3.	3,0	1,3	—	Rindenhormonzufuhr
10. 3.	3,5	3,5	—	*mit* Hormonbehandlung m. Panc. 2×tgl. 5 ccm i.m.
11. 3.	3,5	5,0	—	„
12. 3.	3,0	6,0	—	„
13. 3	5,0	10,2	-	..
14. 3.	4,5	9,7		..
15. 3.	5,2	8,2		..
16. 3.	6,0	7,0		..
17. 3.	5,7	5,0		..
18. 3.	4,9	4,0	—	..
19. 3.	—	—	18,8	..

Im allgemeinen zeigt die N-Ausscheidung im Urin (bestimmt nach dem Mikrokjeldahl-Verfahren) in der Addisonkrise stark erniedrigte Werte (vgl. Tabelle 4). Auffalland ist vor allem, daß nach geeigneter Rindenhormonzufuhr (2mal täglich 5 ccm Pancortex i, m.) die N-Ausfuhr im Urin bei weitem die N-Zufuhr übersteigt. Im Hinblick auf unsere tierexperimentellen Ergebnisse kann die Tatsache nur durch eine vermehrte Ausschwemmung der während der Addisonkrise im addisonkranken Organismus reichlich abgelagerten N-Substanzen erklärt werden.

Addisonkranke zeigen in der Krise regelmäßig erhöhte Rest-N-Werte im Blutserum (3, 11, 41). An dieser Vermehrung der Rest-N-Substanzen ist in erster Linie der Harnstoff beteiligt (34). Selbst eiweißfreie Diät kann den Anstieg der Serum-Rest-N-Werte nicht verhindern (16).

In folgendem sind in Tabelle 5 die Ergebnisse eigener Untersuchungen über den Rest-N-Gehalt im Blutserum von 5 Addisonkranken während der Krise und nach klinischer Überwindung derselben durch geeignete Rindenhormonbehandlung zusammengestellt.

Tabelle 5.

Rest-N-Werte des Blutserums in der Addisonkrise sowie nach Überwindung der Krise durch Rindenhormonzufuhr.

Name und Geschlecht	Alter	Serum-Rest-N v. Rindenhorm.	Serum-Rest-N n. Rindenhorm.
1. M. Sch. ♀	33 J.	47,6 mg %	19,6 mg %
2. W. L. ♂	35 J.	98,6 mg %	30,8 mg %
3. B. R. ♂	37 J.	47,6 mg %	16,8 mg %
4. M. S. ♀	34 J.	53,2 mg %	16,8 mg %
5. A. M. ♀	53 J.	54,6 mg %	30,8 mg %
	Mittelwerte:	60,3 mg %	23,0 mg %

Aus Tabelle 5 geht hervor, daß der Gehalt an Rest-N-Substanzen im Blut stets erhöht ist. Durch entsprechende Zufuhr von Rindenextrakt kehrt in Übereinstimmung mit den Befunden anderer Forscher (13, 15) der Rest-N-Spiegel im Blut wieder zur Norm zurück.

Zum Schluß dieses Abschnittes soll noch über einige Ergebnisse der Cysteinbehandlung bei Addisonkranken berichtet werden.

Klinische Untersuchungen über das Cystein liegen erst in geringer Anzahl vor. Rivoire (33). de Léobardy und Labesse (19) und Thaddea (20, 39a) konnten bereits eine günstige unterstützende Wirkung von parenteraler Cysteinzufuhr bei klinischer Nebenniereninsuffizienz beobachten.

Wir haben bei zwei bisher unbehandelten Patienten während der Addisonkrise sowie nach entsprechender Cysteinbehandlung den Rest-N-Gehalt im Blutserum untersucht.

Tabelle 6.

Rest-N-Werte im Blutserum Addisonkranker während der Krise und nach Überwindung derselben durch i. m. Cysteinzufuhr.

Name und Geschlecht	Alter	Serum-Rest-N vor Cystein	Serum-Rest-N nach Cystein
1. B. R. ♂	37 J.	54,6 mg %	30,8 mg %
2. H. B. ♂	32 J.	56,0 mg %	25,2 mg %
	Mittelwerte:	55,3 mg %	28,0 mg %

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist, zeigte der Serum-Rest-N-Spiegel in der Addisonkrise erhöhte Rest-N-Werte (im Mittel 55,3 mg %). Nach entsprechender Behandlung mit salzsaurem Cystein

sank der erhöhte Rest-N-Gehalt im Serum auf die Norm ab (im Mittel 28 mg %). Diese objektiven Ergebnisse beweisen die durchaus günstige Wirkung der parenteralen Cysteintherapie.

F. Besprechung der klinischen Ergebnisse.

Vergleicht man unsere klinischen Versuchsergebnisse mit unseren experimentell gewonnenen Befunden, so stellen wir eine weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse fest. Mit fast vollständiger Regelmäßigkeit kommt es beim Addisonkranken und nebennierenlosen Tiere zur Rest-N-Steigerung im Blutserum sowie zu verminderter Stickstoffausscheidung im Urin, Befunde, die auf eine Störung im Eiweißstoffwechsel hindeuten. Für die Beurteilung der Rindenhormonwirkung erscheint die Tatsache wichtig, daß diese Störungen im Anschluß an die Nebennierenexstirpation bezw. auf der Höhe der Addisonerkrankung bei gleichzeitiger energischer spezifischer Hormonbehandlung weitgehendst reversibel sind.

Die Frage nach den näheren Zusammenhängen dieser Vorgänge, insbesondere die Deutung der Rest-N-Steigerung im addisonkranken Organismus, kann nach unseren heutigen Kenntnissen dahin zusammenfassend beantwortet werden, daß es sich bei experimenteller und klinischer Nebenniereninsuffizienz wohl sicher um eine „hypochlorämische Rest-N-Erhöhung" handelt, wie sie z. B. Blum (6), Porges (31) und Frank (8) früher beschrieben haben. Nach klinischen Erfahrungen wäre die „Salzmangelurämie" in der Addisonkrise mit dem dabei auftretenden Coma durch den starken Chlorverlust als Folge des unstillbaren Erbrechens, der heftigen Durchfälle und durch die gleichzeitig bestehende Azidose, vor allem aber auch durch die schweren Störungen im Na/Cl-Haushalt, leicht erklärlich. (22).

Unsere Ergebnisse bezüglich der Cysteinzufuhr bei Addisonkranken haben ergeben, daß unter dem Einfluß dieses Wirkstoffs die Rest-N-Vermehrung des Blutes zur Norm zurückgeführt wird. Der Einfluß des salzsauren Cysteins beruht wohl darauf, daß es ein labiles Oxydoreduktionssystem in der Zelle schafft, welches sich auf den Ablauf der fermentativen Vorgänge günstig auswirkt. Nur von diesem Gesichtspunkt aus ist es verständlich, daß die parenterale Cysteintherapie bei Addisonkranken denselben Erfolg bringt, wie die Behandlung mit dem Hormon der Nebennierenrinde selbst.

Zusammenfassung.

1. Bei nebennierenlosen Katzen ist der Rest-N-Gehalt des Blutes stets erhöht, unter Rindenhormonbehandlung geht diese Störung zurück. Die Veränderungen des Rest-N-Spiegels im Blutserum sind spezifisch für die Nebennierenexstirpation und durch eine einfache Laparotomie ohne Nebennierenentfernung nicht reproduzierbar.

2. Nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation ist der feucht berechnete Rest-N in Leber und quergestreifter Muskulatur gesteigert; nach Rindenhormondarreichung ist der Gewebs-Rest-N-Gehalt nebennierenloser Katzen ungefähr so hoch wie bei Kontrolltieren.

3. Die Stickstoffausscheidung im Urin ist im Anschluß an die doppelseitige Nebennierenentfernung erniedrigt; Zufuhr von Rindenextrakt vermag diese Störung zu beheben.

4. Unbehandelte Addisonkranke weisen Veränderungen im Eiweißstoffwechsel (Erhöhung des Serum-Rest-N-Spiegels, Erniedrigung der N-Ausscheidung im Harn) auf. Unter dem Einfluß der Rindenhormon- bezw. Cysteinzufuhr gehen diese Störungen zurück.

5. Als Ursache dieser bei experimenteller und klinischer Nebenniereninsuffizienz auftretenden Störungen im Eiweißhaushalt (Erhöhung der Rest-N-Substanzen im Blut und in den Geweben, Verringerung der Stickstoffausscheidung im Urin) ist ein gesteigerter Eiweißabbau anzunehmen. Störungen im Ionenhaushalt, vor allem im Na-Cl-Stoffwechsel, dürften hierbei eine wesentliche Rolle spielen.

Literaturverzeichnis.

1. Asher, Physiol. d. inn. Sekretion, Franz Deutike-Verl. (1936).
2. Asher u. Martin, Z. f. Biol. 77, 181 (1923).
3. Banting u. Gairns, Amer. J. Physiol. 77, 100 (1926).
4. Biedl, Inn. Sekr. I, 370 (1916).
5. Blum u. Mitarb., C. r. Soc. Biol. Paris 96, 643 (1927).
6. Blum, Le rôle du sel dans les Néphrites, Paris (1931).
7. Elias u. Kaunitz, Biochem. Z. 266, 323 (1933).
8. Frank, Med. Klin. 1932, 1451.
9. Green u. Mitarb., Amer. J. med. Sci. 183, 1 (1932).
10. Gyotoku u. Momose, Mitt. med. Fak. Tokyo 30, 1, 31, 303 (1922).
11. Harrop u. Mitarb., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 449 (1932).
12. Harrop, Science (N.Y.) 1, 683 (1931).
13. Harrop, Münch. med. Wochenschr. 1932, 171.
14. Hartman, Amer. J. Physiol. 81, 244 (1927).
15. Hartman u. Mitarb., Ann. int. Med. 5, 539 (1931).
16. Klingner, Z. klin. Med. 123, 242 (1933).
17. Kojima, Tohoku, J. exper. Med. 13, 237 (1929).
18. Lichtwitz, Klinische Chemie, Berlin 1930.
19. de Léobardy et Labesse, Presse, méds 1934, 599.
20. Lotze u. Thaddea, Virch. Archiv 300, 686 u. 697 (1937).
21. Lucas, Amer. J. Physiol. 77, 114 (1926).
22. Marañon u. Collazo, Endokrinol. 5, 185 (1929).
23. MacMahon u. Zwemer, Amer. J. Path. 5, 491 (1929).
24. Marshall u. Davis, J. of Pharmacol. 8, 525 (1916).
25. Mittasch, „Über katalytische Verursachung im biologischen Geschehen", J. Springer-Berlin 1935.
26. Müller-Deham, Wien. Arch. inn. Med. 3, 323 (1922).
27. Munk, Nierenerkrankungen, Berlin 1918.
28. Oefelein, Trautwein, Arch. f. exp. Path. 165, 121, 128 u. 138 (1932).
29. Ohguri, Tohoku J. exper. Med. 17, 390 (1931).
30. Oppenheimer, Einführuig in die allgem. Biochemie, Leiden: A.N. Sijthoffs Uitgevers maatschappij N.V. (1936).
31. Porges, Klin. Wschr. 1932, 186.
32. Putschkow u. Krassnow, Pflügers Arch. 220, 44 (1928).
33. Rivoire, Presse méd. 1935, 344.
34. Rogoff u. Stewart, Amer. J. Physiol. 78, 683 u. 711 (1926).
35. Sandberg u. Perla, J. of biol. Chemie 113, 35 (1936).
36. Schäfer, Z. exp. Med. 90, 552 (1933).
37. Swingle, Amer. J. Physiol. 79, 666 u. 679 (1927).
38. Swingle u. Mitarb., Amer. J. Physiol. 108, 428 (1934).
39. Thaddea, Die Nebennierenrinde, Leipzig 1936.
39a. Thaddea, Erg. d. inn. Med. 54, 53 (1938).
40. Thaddea, Klin. Wschr. 1935, 295.
41. Thaddea, Klin. Wschr. 1935, 1275.

42. Thaddea, Z. f. exp. Med. 95, 600 (1935).
43. Thaddea u. Faßhauer, Naunyn.-Schmiedebergs Arch. 182, 477 (1936).
44. Viale u. Bruns, C. r. Soc. Biol. Paris 97, 261 (1927).
45. Viale, Riv. di. biol. 10, 99 (1928).
46. Widenhorn, Arch. klin. Chir. 170, 381 (1932).
47. Will, Arch. f. exp. Path. 160, 317 (1931).
48. Wyman u. Welker, Amer. J. Physiol. 89, 349 (1929).
49. Zwemer u. Sullivan, Endokrinology 18, 97 (1934).

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozent Dr. Thaddea für die Anregungen zu dieser Arbeit, sowie für die liebenswürdige Beratung während der Arbeit und die Überlassung des Materials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Klaus Richard Louis Wosien, bin am 30. 8. 1910 in Passenheim Kreis Ortelsburg (Ostpreußen) geboren. Mein Vater ist der Pfarrer und Universitätslektor Dr. phil. Louis Wosien in Breslau; meine Mutter, Linda geb. Freiin von Buttler aus dem Hause Ponarth, Ostpreußen, ist 1928 in Breslau gestorben. Ich bin deutscher Staatsangehöriger und evangelischen Bekenntnisses.

Ich besuchte das König Wilhelm-Gymnasium, das Gymnasium St. Maria Magdalena und die humanistische Abteilung des Johannesgymnasiums in Breslau, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester 1932 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Breslau, der ich bis Ostern 1933 angehörte. Ab Ostern 1933 studierte ich an der Universität Jena. Dort bestand ich am 30. Oktober 1934 die ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester hörte ich im Wintersemester 1934/35 in Jena Sommersemester 1935 in Rostock.

Im Herbst 1935 trat ich als Fahnenjunker im Sanitäts-Korps in das deutsche Reichsheer ein, diente zunächst beim Infanterieregiment 9 in Potsdam und wurde zur Fortsetzung meiner medizinischen Studien zur Militärärztlichen Akademie kommandiert. Von Beginn des Wintersemesters 1935/36 bis Ende des Sommersemesters 1937 hörte ich 4 klinische Semester in Berlin. Die ärztliche Staatsprüfung bestand ich am 29. Oktober 1937 vor dem Prüfungsausschuß in Berlin. Anschließend leistete ich mein Praktisches Jahr als Unterarzt am Standortlazarett in Görlitz ab. Mit Geltung vom 1. 11. 1938 wurde mir vom Herrn Reichsminister des Innern die Bestallung als Arzt für das gesamte Reichsgebiet erteilt. Mit Wirkung vom gleichen Datum wurde ich zum Assistenzarzt in der Sanitätsabteilung 18 befördert. Ich bin zur Zeit als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Standortlazaretts und als Truppenarzt beim Ersatzbataillon des Infanterie-Regiments 30 in Görlitz tätig.

Görlitz, März 1939.